

## DİGİTAL ENTOKSİKASYONUNDA TÜKRÜK ELEKTROLİTLERİ

### ÖZET

*Digital kullanan hastalardaki toksikasyonun klinik belirtilerine yardımcı olmak üzere tükürük NA. ve K. değışiklikleri son yıllarda önem kazanmıştır.*

*Bizde kliniğimizde üç gurup vaka üzerindeki elektrolit değışikliklerini inceledik. Digital kullanmayan kontrol vakaları digital kullanan fakat klinik olarak toksikasyon belirtileri göstermeyen ve hem dijital kullanan hemde diüretik alan aynı zamanda toksik belirtileri olan 45 vaka da tükürük K. ve Na. değerlerini tesbit ettik. Elektrolit değışikleri ile klinik bulguların birbirleri ile uyuşma derecesini araştırdık.*

**Dr. Faruk MEMİK\***  
**Dr. Alpaslan ERDİNÇ\*\***  
**Dr. Nadi ARSLAN\*\***  
**Dr. Koptagel İLGÜN\*\***  
**Dr. Baki KOMSUOĞLU\*\*\***

### GİRİŞ :

Digital Preparatlarının 200 yıldan beri kullanılmaya başlaması ile birlikte toksik olaylara daha sık olarak rastlanmıştır<sup>(13)</sup>. Bu toksikasyonlarda ölüm oranı % 50 ye raslanmıştır<sup>(7)</sup>. Toksik olayların dolayısıyla ölüm oranının artmasında, ilacın toksikasyonunun, dokulardaki dağılımı

nın, metabolizmasının ve itrahının yeteri kadar tesbit edilmeyişi önemli faktörlerdir<sup>(39)</sup>. Yakın zamana kadar digital toksikasyonunun tesbiti klinik bulgulara dayanmaktaydı<sup>1</sup>. Fakat klinik bulgular digital toksikasyonu için spesifik değildirler. Ayrıca bazı toksik durumlarda da görülmeyebilir<sup>10</sup>. Bazı laboratuvar imkânları iyi gelişmiş merkezlerde digital

(\*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim üyesi ve Klinik Direktörü.

(\*\*) Aynı Klinik uzmanları.

(\*\*\*) Aynı Klinik uzmanları.

tedavisi esnasında kandaki digital seviyesi sık sık ölçülerek kontrol yapılır.

Son zamanlardaki bu laboratuvar metodları arasında tükrük K. seviyesinin tesbit edilmesinde yer almaktadır.<sup>3, 9, 10, 12</sup>. Bu yazıda tükrük elektrolitlerinin, digital toksikasyonunun tesbitinde yararlı olup olamayacağı araştırılmış ve elde edilen bulguların klinik ile uyuşma derecesi tesbit edilmeye çalışılmıştır.

### MATERYAL VE METOD :

Çalışma üç ayrı gurup üzerinde yapıldı.

Grup 1: Digital ve diüretik kullanmayan 15 Stajyer Tıp talebeleri ve hastane personelinden,

Gurup 2 : Digital (Digitoxin) kullanan fakat diüretik almıyan 15 kalp hastasından,

Gurup 3: Digital (Digitoxin) ve diüretik alan ve digital entoksikasyonu bulguları gösteren 15 kalp hastasından ibarettir. Bu guruptaki hastalarda digital toksikasyonu tanısı hikaye fizik muayene ve klinik bulgular, ve E.K.G. bulgularına göre konulmuştur<sup>2</sup>. Birinci guruptakilere ikinci guruptan digital entoksikasyonu göstermeyenlerde bir defa, ikinci guruptan digital entoksikasyonu gösterenlerle üçüncü guruptakilere toksikasyon öncesi ve toksikasyon sonrası olmak üzere iki defa tükrük örneği alındı.

Tükrük elde etmek için hasta guruplarına lastik bir bant çiğne-

tilerek, 5 cc kadar tükrük elde edildi. Tükrük santrfüje edildikten sonra tüpün üst kısmından Na. K. ve Kalsiyum çalışıldı. Na. ve K.'a Flaym fotometer'le Ca ise Clarch-Collip metoduyla tayin edildi. Bütün E.K.G. ler aynı doktor tarafından değerlendirildi. E.K.G. leri Sanborn ve Cardiofax aletleri kullanılarak çekildi. Hastalarda ayrıca NPN, Kreatinin, Kan Proteinleri, Bilirubin, SGOT, SGPT, Alkalen Fosfataz, Protrombin Zamanı, CO<sub>2</sub>, A.K.Ş., Hb. Hct. ve idrar tayini gibi rutin tetkikler yapıldı. Digital toksikasyonunda Koroner arter hastalığı Myokardit, Myokardiopati, Troid hastalıkları Akciğer, Böbrek, Karaciğer hastalıkları mayi ve elektrolit bozuklukları hastanın yaşı kullandığı diğer ilaçlar, kalpte evvelce ritim bozuklukları<sup>3, 4, 7, 9</sup> gibi hastalıklar göz önüne alındı.

İkinci ve üçüncü gurubun Potasyum ve Kalsiyum ortalamaları: İkinci gurupta tükrük potasyum konsantrasyonları ortalaması 26,32 ± 0,38 meq/Lt, tükrük kalsiyum ortalaması ile 5,0 ± 0,13 meq/Lt idi.

Birinci gurupta tükrük potasyum konsantrasyonları ortalaması 19,72 ± 0,37 meq/Lt, Tükrük Kalsiyum ortalaması 5,40 ± 0,13 meq/Lt idi. Bu gurubun tükrük kalsiyum konsantrasyonu ikinci gurup ve üçüncü guruplara göre önemli derecede düşüktü. (P < 0,001) Birinci gurubun tükrük Kalsiyum değerleri ortalaması, ikinci guruba göre önemli derecede yüksek (P < 0,05) ve üçüncü

gurup hastalardan düşük fakat anlamlı bulunmadı. İkinci gurupta tükürük potasyum değerleri üçüncü gurupta ki toksik hastalardan önemli derecede düşüktü ( $P < 0,001$ ). Tükürük Kalsiyum değerleri ortalamasında ikinci guruptaki hastalarda üçüncü guruptaki hastalardan önemli derecede düşüktü. ( $P < 0,05$ )

Tükürük potasyum x kalsiyum değerleri :

1. Gurupta potasyum x kalsiyum ortalaması  $106,3 \pm 3,3$  meq/l olup ikinci ve üçüncü gurup hastalardan çok önemli derecede düşüktü ( $P < 0,001$ ).

2. Gurupta potasyum x kalsiyum ortalaması  $132,59 \pm 4,4$  meq/l ile 3. guruptan (Potasyum x kalsiyum ortalaması  $219,34 \pm 3,1$  meq/l) çok önemli derecede düşüktü. ( $P < 0,001$ ) Guruplar arasında sodyum değerleri arasında fark bulunmadı.

3. Guruptaki hastaların toksikasyon sonundaki tükürük potasyum değerleri  $20,29 \pm 0,61$  meq/l olup toksik safhadakine göre çok önemli düşük bulundu ( $P < 0,001$ ). Bu değerler birinci gurubun değerlerine çok yakındı.

3. Gurubun toksikasyon sonundaki tükürük kalsiyum değerleri  $4,86 \pm$  toksikasyondaki kalsiyum değerlerine göre önemli olarak azalmış bulundu. ( $P < 0,01$ ) Bu değerler normal olan birinci gurubun değerlerine göre önemli derecede düşüktü ( $P < 0,01$ ).

3. Gurubun toksikasyon sonu sodyum değeride, diğer gruplara

göre fark göstermedi. İkinci gurupta bulunup toksikasyona giren hastalarda toksikasyonunu tükürük potasyum değerleri toksikasyon dan öncekine ve toksikasyondakine göre çok önemli derecede düşüktü ( $P < 0,001$ ) ( $P < 0,01$ ). Bu hastaların tükürük kalsiyum değerleri, toksikasyondan sonra toksikasyon değerlerine göre önemli derecede düşük bulundu ( $P < 0,05$ ). Bunlardan tükürük kalsiyum ortalaması  $4,62 \pm 0,21$  meq/l olup, toksikasyondan önceki değerden daha düşüktü. Bu gurubun da sodyum değerinde diğer guruplara göre fark yoktur. 3. Gurubun 4 hastası Diüretik almamıştı. Bunlardan tükürük sodyum, kalsiyum değeri gurup ortalamasına uymakta idi.

## TARTIŞMA

Digital toksikasyonun teşhisinde; kalbe ait olmıyan belirtiler, klinik belirtiler, kalbe ait bulgular, ve klinik laboratuvar testlerden faydalanılır. Bunlarda, laboratuvar bulgularının dışındakiler digital toksikasyonu için spesifik olmayıp çeşitli nedenlere bağlı olabilirler. Şimdilik, kandaki digital seviyeside, rutin olarak yapılamamakta ancak indirekt metotlar kullanılarak digital toksikasyonunun tetkikinde çalışılmaktadır. Bu testler İsopternal testi, elektrikli test, karotit sinüs masajı testi eksersiz testi Floressin ve ferritin işaretlenmesi testi, Çift izotop dilüsyon testi, Radyoimmünassay tekniği, biolojik mayi ve dokularda trityum  $C^{14}$  testi, kır-

mızı hücrelerin Rb<sup>86</sup> Uptakenin inhibisyon metodu, metilen dichloride excreşyon metodu, digitoksinin C<sup>14</sup> ile yapılan doku işaretleme teğniği olup bunların birçok yanılma noktaları ve çeşitli mahsurları olması nedeniyle klinikte geniş kullanma sahası bulamamışlardır<sup>1-5, 7-12</sup>.

Bartelstone, Kahn ve Handel<sup>12</sup> devamlı olarak Acetyl Strophenin infüzyonu yapılan kedilerde, tükürükte potasyum konsantrasyonunun arttığını görmüşlerdir. İnfüzyon kesildiğinde tükürük potasyum seviyesinde normalleşmiştir. Siegel anesteziye köpeklerde Ouabaine infüzyonu ile, aritmi husule getirmeden kardiyak<sup>6</sup> kontraksiyon kuvvetinin artırıldığı safhada tükürük potasyumunun yükseldiğini bulmuştur. Bu müşahadeler kardiyak glikozitlerinin tayininde, tükürük potasyum konsantrasyonunun tesbitinin, faydalı olacağını telkin etmiştir. Toksikasyonun meydana geldiği hastalarda tükürükte volüm itibariyle bir azalma olduğundan siege<sup>6</sup>, Petersen ve Paolsen<sup>8</sup> bahsetmişlerdir. Ancak bunlarda, tükürük potasyum konsantrasyonu artışı 0,5 ml/dk üzerinde sekresyon hızında sabittir. Fakat 0,5 ml/dk altında tükürük potasyum konsantrasyonu azalmaktadır<sup>15</sup>.

Kalsiyum konsantrasyonu ise çok süratli ifrazlarla etkilenebilir<sup>1</sup> Sodyum Konsantrasyonu ise tamamen sekresyon hızına tabii olarak azalıp artmaktadır<sup>13</sup>. Bizim çalışmamızda yaptığımız sodyum tesbiti, tükürük hızının 0,5 ml/dk üzerinde olduğu fakat çok fazla

süratli olmadığını yansıtmaktadır.

Primer hiperaldosteronizmde, kistik fibrozisli hastalarda tükürük potasyum değerleri artmakla beraber digital toksikasyonundaki değerlere ulaşamaz<sup>14</sup>.

Digital toksikasyonunda tükürük potasyum ve kalsiyum yükselmesinin mekanizması bilinmiyor. İntraselüler potasyum Digital kullanılması ile hücre dışına çıkıp, artan membran permeabilitesi sonucu, tükürük glandının asiner yahut duktuslarına tükürük çıkması ile olabilir<sup>1</sup>.

Kalsiyumun ise tükürükte itrahındaki artışın mekanizmasında, tükürük kanallarında, kalsiyum transportuna, kardiyak glikozitlerinin tesiri düşünülmektedir<sup>1</sup>.

Hangi mekanizmayla olursa olsun, tükürükteki potasyum ve kalsiyum artışı, toksikasyonun klinik ve E.K.G. bulguları ile paralellik göstermekte olup bir teşhis kriteri olarak kullanılabilir<sup>1, 10</sup>.

Stepan ve Wotman<sup>1</sup> in ampirik olarak düşündüğü, potasyum ve kalsiyum çarpımını (Potasyum x Kalsiyum) bizde yaptık. Elde edilen değerlerle toksik gurubu, toksikasyona girmeyen guruptan ve digital alanları, almayanlardan açık olarak ayırmak kabil oldu. Bu bulgularında diagnostik bulgulara yardımcı olabileceği görülmektedir.

Digitalin kesilmesi ile birlikte klinikteki salaha paralel olarak

tükrük potasyum ve kalsiyum değerleride normalleşmektedir.

Kolay, basit ve çabuk bir metod olan tükrük kalsiyum ve potasyum tayini indirek olarak, digital toksikasyonu tanısına yardımcı olabilecek bir teşhis vasıtası gibi görülmektedir.

## SONUÇLAR :

1. Digital toksikasyonuna giren hastaların tükrük potasyumları, digital kullandıkları halde toksikasyona girmeyenlerin tükrük potasyumlarına göre çok önemli olarak yüksektir. ( $P < 0,001$ ).

2. Digital kullanan hastaların tükrük potasyumları, digital kullanmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Aradaki fark çok önemlidir ( $P > 0,001$ ).

3. Toksikasyonda olan hastaların tükrük kalsiyum konsantrasyonu, digital kullanıp toksikasyona girmeyenlere göre bariz olarak yüksektir. Aralarında çok önemli fark tesbit edilmiştir ( $P > 0,001$ ).

4. Potasyum ve kalsiyum çarpmı; digital kullanıp toksikasyona giren ve kullanmayan gruplarda, bariz farklar göstermektedir.

5. Tükrük sodyum değerlerinin ayırıcı ve teşhis ettirici bir niteliği yoktur.

6. Tükrük potasyum ve kalsiyum değerleri, hastanın toksikasyondan çıkışına paralel olarak, normal değerlere ulaşmakta olduğundan, hastanın progresinde bize faydalı olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Wotman, S., Bigger, T., Mandel, İ.D., Bartelstone, H.J. : Salivary electrolises in the detection of digitalis toxicity, The New England Journal of Medicine, 285: 871, 1971.
2. Friedberg, C.K. : Diseases of the Heart, 3 th. Edition, Philadelphia and London W.B. Saunders Company, 1967, P, 376-628, 1967. PP. 376.
3. Mahoney, R.P. : Digitalis Contincig problems related to its usc. J. Iowa Med. 59: 1121, 1969.
4. Dall, J. : Digitalis toxicity, Anglo German Med. Rev. 4.281., 1968.
5. Fisch, C., et al. : Recognition and Therapy of Digitalis Toxicity. Progr. Cardiovasc. Dis 13: 71, 1970.
6. Siegel, İ.A. : The effects of ouabain on submaxillary saliva potasium concentration, İADR program and Abyist-racts, PP. 189, 1971.
7. Beller, G.A., Smith. T.F., Abelmann, W.H., et al : Digitalis intoxication : a prospective cilinical study with serum level correslations. N. Eng. J. Med. 284: 989, 1971,
8. Petersen, O.H., Poulsen, J.H. : İnhibiton of salivary secre-

- tion and secretory potentials by gastrophantin, dinitrophenal and oyanide. *Acta. Physiol Scand.* 71: 194, 1967.
9. Mason, D.T., Zelis, R., Lee, G., et al.: Current concepts and treatment of digitalis toxicity, *Am. J. Cardiol*, 27: 546, 1971.
  10. Doherty, J.E. Digitolis assay by salivaryl electrolytes. *The New England Journal of Medicine.* 285: 916, 1971.
  11. Doherty J.E.: Determinants of digitalis dosage, *J, Arkansas Med. Soc.* 66: 121, 1969.
  12. Bartelbtone, H.J., Kahn, Nl, Mandel, I.D.: Salivary potassium concentration as an indicator of digitalis toxicity. IADR program and Abstracts, PP. 169, 1969.
  13. Mangos, J.A., Braun, G., Hamman, K.F.: Micropuncture study of sodium and potassium excretion in the rat paration saline. *Pfluegers Arch. Gesante Phsiol.* 291: 99, 1966.
  14. Mandel, I.D., Kutschen, A., Denning, C.R., Thompson, R. H. et al.: Salivary studies in Cystic fibrosis. *Am. J. Dis Child.* 113: 431, 1967.
  15. Hildes, J.A., Ferguson, M.H.: The Concentration of electrolytes in normal human saline. *Can. J. Biochem*, 33: 217, 1955.

### SUMMARY

In recent years, determination of salivary Na and K variations, beside the clinical findings, became an important aid to evaluate Digitalis toxicity.

We studied electrolyte variations in three different group of cases in our clinic. They included 15 controls having no digitalis

treatment, 15 cases having digitalis treatment without any sing of toxicity and 15 cases with toxicity on treatment with digitalis and diuretics.

We tried to evaluate the correlation between electrolyte variations and clinical findings.